

Teilsynthese des Digitoxigenin- β -D-thevetosids,
seine Identifizierung mit Honghelin und
Versuche zur Teilsynthese eines
Digitoxigenin-L-thevetosids

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KARL HEINRICH REYLE

aus Hüttikon (Zürich)

Basel

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.

1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548208_0083

Teilsynthese des Digitoxigenin- β -D-thevetosids,
seine Identifizierung mit Honghelin und
Versuche zur Teilsynthese eines
Digitoxigenin-L-thevetosids

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KARL HEINRICH REYLE

aus Hüttikon (Zürich)

Basel

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.

1952

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Prof. Dr. *T. Reichstein* und Dr. *H. Erlenmeyer*.

Basel, den 5. Februar 1952.

Prof. Dr. *W. Kuhn*,
Dekan.

Herrn *Karl Heinrich Reyle* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 5. Februar 1952 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 5. Februar 1952 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Über die Teilsynthese herzaktiver Glykoside

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Teilsynthese des Digitoxygenin- β -D-thevetosids, seine Identifizierung mit Honghelin und Versuche zur Teilsynthese eines Digitoxigenin-L-thevetosids.

Glykoside und Aglykone, 90. Mitteilung^{1) 2)}

Für die Teilsynthese digitaloider Glykoside aus ihren Komponenten ist bisher nur die *Königs-Knorr*-Synthese³⁾ mit Erfolg angewendet worden^{4) 5)}. Besonders günstig⁵⁾ ist die von *Meystre & Miescher*⁶⁾ angegebene Ausführungsform. Diese Methode liefert je nach dem räumlichen Bau des verwendeten Zuckers entweder die α - oder die β -Form. Nach *Fletcher & Hudson*⁷⁾ soll unabhängig vom Bau des Acylohalogenzuckers an C—1 jeweils fast ausschliesslich oder

¹⁾ 89. Mitt. *J. v. Eww, G. A. O. Heitz, H. Hess, P. Speiser & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 152 (1952).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

³⁾ *W. Königs & E. Knorr*, Sitzungsber. der Bayr. Akad. Wiss. München, **30**, 103 (1900); *B.* **34**, 957 (1901).

⁴⁾ *F. C. Uhle & R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **8**, 162 (1943); *F. C. Uhle, R. C. Elderfield & J. Fried*, *Am. Soc.* **69**, 2235 (1947).

⁵⁾ *K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1541 (1950); *K. Reyle & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 98 (1952).

⁶⁾ *Ch. Meystre & K. Miescher*, *Helv.* **27**, 231 (1944).

⁷⁾ *H. G. Fletcher, Jr. & C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **72**, 4173 (1950); siehe auch *H. G. Fletcher Jr., R. K. Ness & C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **73**, 3698 (1951), und frühere Arbeiten daselbst.

vorwiegend diejenige Form entstehen, bei der im fertigen Glykosid die funktionellen Gruppen an C—1 und C—2 des Zuckeranteils *trans*-Stellung aufweisen¹⁾. Bisher ist es nicht gelungen, die Bildung der anderen Form willkürlich zu erzwingen oder eine Form in die andere umzulagern²⁾. Die erwähnten Resultate lassen vermuten, dass die Konfiguration der alkoholischen Komponente keinen oder höchstens einen geringen Einfluss auf den sterischen Verlauf der Reaktion ausübt. Ist dies richtig, so ergibt sich folgende Regel: Wenn die D-Form eines Zuckers mit einem Aglykon vorwiegend das α -Glykosid liefert, so entsteht auch aus der L-Form desselben Zuckers mit dem gleichen Aglykon (ebenso mit anderen) ein α -Glykosid. Wenn umgekehrt die D-Form eines Zuckers vorwiegend β -Glykosid liefert, so gibt auch die L-Form desselben Zuckers vorwiegend β -Glykosid. Nach *Klyne*³⁾ besitzen aber alle bisher bekannten natürlichen digitaloiden Glykoside, die sich von D-Zuckern ableiten, die β -Konfiguration, während die Derivate der L-Zucker durchwegs α -Glykoside sind. Falls zwei verschiedene natürliche Glykoside dasselbe Aglykon enthalten und sich nur dadurch unterscheiden, dass letzteres mit den Antipoden desselben Zuckers verknüpft ist, sollte mit Hilfe der *Königs-Knorr*-Synthese wenigstens eines dieser Glykoside herstellbar sein. Die zwei bisher einzig bekannten natürlichen Glykoside, die diese Bedingung erfüllen, sind Neriifolin^{k)} und Honghelin^{h)}. Neriifolin ist nach *Frèrejacque & Hasenfratz*^{f)} ein Derivat der L-Thevetose. Nach *Helfenberger & Reichstein*^{m)} enthält es als Aglykon das bekannte Digitoxigenin (III); nach *Klyne*³⁾ ist es ein α -Derivat und besitzt somit Formel (XXI)⁴⁾. Honghelin enthält nach *Frèrejacque*⁵⁾ als Zucker D-Thevetose und als Aglykon wahrscheinlich auch Digitoxigenin. Falls dies richtig ist, muss es nach *Klyne*³⁾ ein β -Derivat darstellen und Formel XII besitzen.

Bei der D-Thevetose steht die HO-Gruppe an C—2 in der *Fischer*'-schen Projektion rechts. Die 2 Thevetosen sollten nach den Regeln von *Fletcher & Hudson* (loc. cit.) bei der *Königs-Knorr*-Synthese daher vorwiegend β -Derivate liefern, und zwar unabhängig davon, ob die dazu verwendeten Acetobromthevetosen die α - oder β -Konfi-

¹⁾ Einige anscheinend im Gegensatz dazu stehende Literaturbefunde siehe bei *Reyle & Reichstein* (loc. cit.). Der räumliche Reaktionsverlauf scheint auch etwas von den Reaktionsbedingungen abhängig zu sein. *Hudson* und Mitarb. untersuchten vor allem die Reaktion ohne Säureacceptor.

²⁾ Die Umlagerung von acetylierten β -Glykosiden in die α -Form benötigt stark saure Mittel, z. B. SnCl_4 , TiCl_4 (*E. Pacsu*, B. **61**, 137, 1508 (1928); Am. Soc. **52**, 2563, 2568, 2571 (1930)) und BF_3 (*B. Lindberg*, Acta Chem. Scand. **2**, 426, 534 (1948), vgl. auch *R. L. Whistler, A. Kimmell & D. F. Durso*, Am. Soc. **73**, 3530 (1951)), die bei digitaloiden Glykosiden und ihren Acetaten Anhydrierung hervorrufen dürften.

³⁾ *W. Klyne*, Proc. Biochem. Soc., 288. Meet., Biochem. J. **47**, xli (Okt. 1950).

⁴⁾ Die pyranoid Struktur folgt aus der schweren Hydrolysierbarkeit.

⁵⁾ *M. Frèrejacque*, C. r. **230**, 127 (1950).

guration besitzen. Falls dies richtig ist, sollte bei der Teilsynthese aus Digitoxigenin und D-Thevetose das Digitoxigenin- β -D-Thevetosid entstehen, und dieses Produkt sollte mit Honghelin identisch sein, wenn Honghelin wirklich Digitoxigenin als Aglykon enthält. Aus L-Thevetose müsste ein Digitoxigenin- β -L-thevetosid entstehen, das mit Neriifolin isomer aber nicht identisch ist. Die Versuche haben diese Annahme im ersten Fall völlig, im zweiten teilweise bestätigt.

Teilsynthese des Honghelins (XII).

Für die Teilsynthese von XII wurde β -D-Thevetose-triacetat (I)^a zunächst mit HBr in Acetobrom-D-thevetose (II) übergeführt, die nur als Sirup erhalten wurde, der in Analogie zum entsprechenden D-Glucosederivat wahrscheinlich zur Hauptsache die α -Form enthalten dürfte. Die Umsetzung von II mit Digitoxigenin erfolgte unter den kürzlich beschriebenen Bedingungen¹⁾ in CCl_4 mit frisch bereitetem Ag_2CO_3 . Das dabei erhaltene Reaktionsgemisch wurde zur Entfernung von Thevetose-acetaten wie in früheren Fällen¹⁾²⁾ zunächst mit KHCO_3 in wässrigem Methanol mild verseift und anschliessend durch Ausschütteln aus wässriger Lösung mit Äther, Chloroform, Chloroform-Alkohol-Gemisch-(9:1)³⁾ sowie Chloroform-Alkohol-Gemisch-(4:1)³⁾ in 4 Teile getrennt.

Der Ätherextrakt, der die Hauptmenge des erhaltenen Materials darstellte, wurde chromatographiert, wobei sich aber nur eine kleine Menge des Nebenproduktes VII (siehe später) kristallisieren liess. Die amorphe Hauptmenge wurde daher acetyliert und anschliessend nochmals chromatographiert, worauf sich neben weiteren kleinen Mengen von Nebenprodukt VII und Spuren anderer Kristallisate in 28,4% Ausbeute ein Acetat XIII isolieren liess, das sich nach Smp., Drehung, Analyse und Mischprobe mit dem von *Frèrejacque & Hasenfratz*^{b)} beschriebenen Honghelin-diacetat (XIII) als identisch erwies⁴⁾. Honghelin ist somit ein D-Thevetosid des Digitoxigenins in Übereinstimmung mit der Vermutung von *Frèrejacque*.

Der Chloroformextrakt enthielt wahrscheinlich α -D-Thevetose-monoacetat und vielleicht noch andere Thevetose-acetate, denn nach Acetylierung gab er etwas reines β -D-Thevetose-triacetat (I).

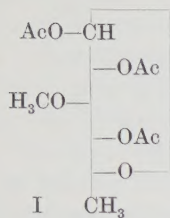
Aus den zwei Chloroform-Alkohol-Extrakten konnte durch direkte Kristallisation ein reines Thevetose-acetat (V) isoliert werden, dessen Analyse auf ein Monoacetat passt. Die stark positive Drehung zeigt, dass es sich um ein α -Derivat handelt. Die Stellung der Acetylgruppe wurde nicht ermittelt. Bei der Acetylierung mit Na-acetat und Acetanhydrid lieferte es β -D-Thevetose-triacetat (I). Benzoy-

¹⁾ K. Reyle & T. Reichstein, *Helv.* **35**, 98 (1952).

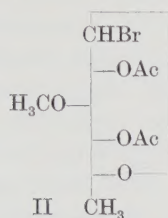
²⁾ K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 1541 (1950).

³⁾ Verhältnis der Volumina. Dasselbe gilt für alle späteren Verhältniszahlen.

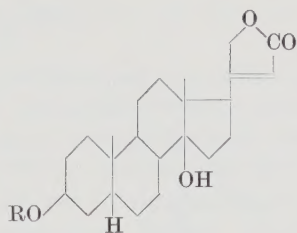
⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. M. Frèrejacque auch hier für die Überlassung einer Probe Honghelin für Vergleichszwecke.



I β -D-Thevetose-triacetat
F. 121° [+7,8 An]^{a)}



II Acetobrom-D-thevetose
Sirup^{b)}



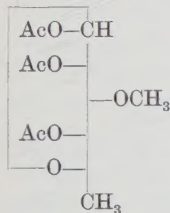
III (R = H) Digitoxigenin
F. 250° [+19 Me]^{c)}

V α -D-Thevetose-mono-
acetat F. 130°
[+110,3 Me]^{b)}

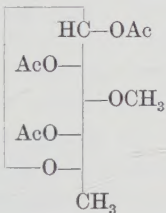
VII Nebenprodukt
 $C_{32}H_{46-48}O_7$ (?)
F. 188–192° [–15,5 Chf]^{b)}

IV (R = Ac) Digitoxigenin-
acetat F. 217¹⁾^{c)}
F. 222°/227^{0d)} [+21,4 Chf]^{e)}

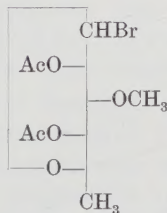
VI α -D-Thevetose-mono-
acetat-dibenzoat
F. 137° [+209,8 Chf]^{b)}



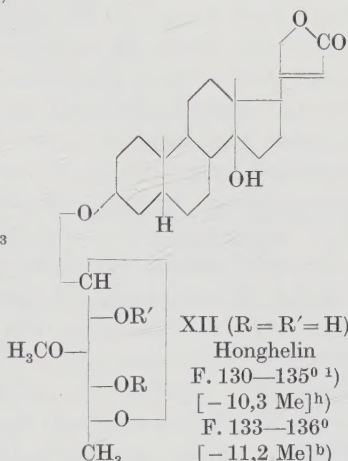
VIII α -L-Thevetose-
triacetat F. 103°
[–113 Me]^{f)}



IX β -L-Thevetose-
triacetat F. 118°
[–7,3 An]^{g)}

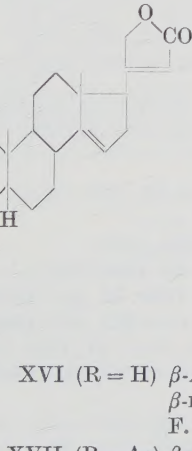


X Acetobrom-
L-thevetose
Sirup^{b)}



XII (R = R' = H)
Honghelin
F. 130–135°¹⁾
[–10,3 Me]^{h)}
F. 133–136°
[–11,2 Me]^{b)}

XI α -L-Thevetose-
monoacetat
F. 130° [–106,0 Me]^{b)}



XVI (R = H) β -Anhydro-digitoxigenin-
 β -L-thevetosid (od. monoacetat)
F. 260–270° [+14,6 Chf]^{b)}

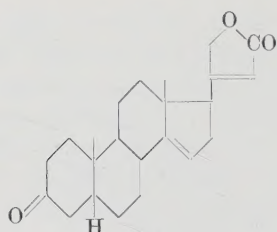
XVII (R = Ac) β -Anhydro-digitoxigenin-
 β -L-thevetosid-diacetat
F. 212–216° [+15,6 Chf]^{b)}

XIII (R = R' = Ac)
Honghelin-diacetat
F. 207°¹⁾ [–9,5 Me]^{h)}
F. 217–220° [–3,3 Chf]^{b)}

XIV (R = H, R' = Ac
oder umgekehrt)
Honghelin-monoacetat
F. 185–190°/202–206°
[–5,8 Chf]^{b)}

XV (R = Ac, R' = Bz
oder umgekehrt)
Honghelin-monoacetat-
monobenzoat
F. 225° [–30,8 Chf]^{b)}

¹⁾ Unkorrigiert.



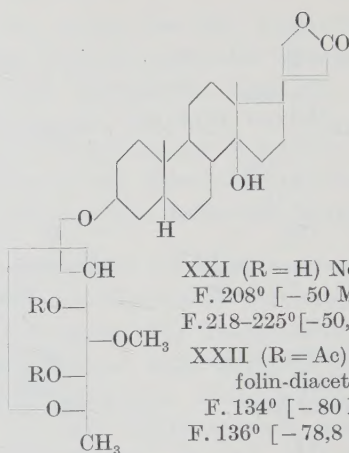
XVIII

β -Anhydro-digitoxigenon
F. 281° [– 10,0 Chf]¹⁾
F. 270–280° [– 8,8 Chf]^{b)}

XIX
„Geninacetat“
F. 208–214°
[+ 33,4 Chf]^{b)}

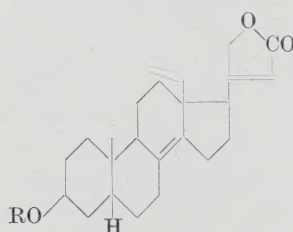
Nebenprodukt

XX
F. 170–172°
[+ 84,9 Chf]^{b)}



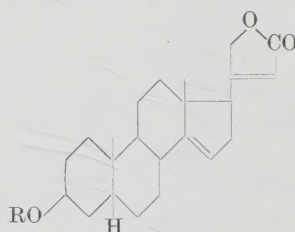
XXI (R = H) Neriifolin
F. 208° [– 50 Me]^{k)}¹⁾
F. 218–225° [– 50,2 Me]^{m)}

XXII (R = Ac) Neriifolin-diacetat
F. 134° [– 80 Me]^{k)}
F. 136° [– 78,8 Chf]^{m)}



XXIII (R = H) α -Anhydro-digitoxigenin
F. 234° [+ 39,0 Me]¹⁾

XXIV (R = Ac) Acetat
F. 144°¹⁾

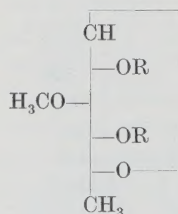


XXV (R = H) β -Anhydro-digitoxigenin
F. 202° [– 13,3 Me]¹⁾

XXVI (R = Ac) Acetat
F. 185°¹⁾
F. 182° [– 11,6 Chf]ⁿ⁾

XXIX (R = H) β -Methyl-D-thevetosid
F. 116° [– 42,1 Me]^{b)} [– 43,9 W]^{b)}

XXX (R = Ac) β -Methyl-D-thevetosid-diacetat
F. 161° [– 26,3 Chf]^{b)}



XXVII (R = H) α -Methyl-D-thevetosid
F. 86°
[+ 162,0 Me]^{b)} [+ 148,3 W]^{b)}

XXVIII (R = Ac) α -Methyl-D-thevetosid-diacetat
F. 98° [+ 144,6 Chf]^{b)}

XXXI
 α , β -Methyl-D-thevetosid
F. 86° [+ 57,9 Me]^{b)}
[+ 51,6 W]^{b)}

Ac = CH₃CO—; Bz = C₆H₅CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton; Chf = Chloroform; Me = Methanol; W = Wasser.

^{a)} E. Vischer & T. Reichstein, Helv. 27, 1332 (1944).

^{b)} Exper. Teil dieser Arbeit.

^{c)} A. Windaus & G. Stein, B. 61, 2436 (1928).

^{d)} K. Meyer & T. Reichstein, Helv. 30, 1508 (1947).

^{e)} S. Rangaswami & T. Reichstein, Helv. 32, 939 (1949).

^{f)} M. Frèrejacque & V. Hasenfratz, C. r. 222, 815 (1946).

^{g)} F. Blindenbacher & T. Reichstein, Helv. 31, 1669 (1948).

^{h)} M. Frèrejacque & V. Hasenfratz, C. r. 229, 848 (1949).

ⁱ⁾ S. Smith, Soc. 1935, 1050.

^{k)} M. Frèrejacque, C. r. 221, 645 (1945).

^{l)} M. Frèrejacque, C. r. 225, 695 (1947).

^{m)} H. Helfenberger & T. Reichstein, Helv. 31, 1470 (1948).

ⁿ⁾ F. Hunziker & T. Reichstein, Helv. 28, 1472 (1945).

lierung von V gab einen krist. Stoff, dessen Analysen auf ein α -D-Thevetose-monoacetat-dibenzoat (VI) passten.

Das erhaltene Honghelin-diacetat (XIII) wurde zur Verseifung zuerst mit KHCO_3 in wässrigem Methanol behandelt, wobei aber nur ein Monoacetat XIV entstand, das noch eine Acetoxylgruppe an C—2 oder C—4 des Zuckeranteils tragen dürfte. Dieses Monoacetat XIV gab bei der Benzoylierung einen krist. Stoff, dessen Analysen auf ein Honghelin-monoacetat-monobenzoat (XV) passten. Durch Verseifung von XIII mit Ba-methylat nach *Isbell*¹⁾, unter ähnlichen Bedingungen wie sie von *Stoll & Mitarb.*²⁾³⁾ verwendet wurden, gelang es, das freie Honghelin (XII) in mässiger Ausbeute zu erhalten. Es war nach Smp., Drehung, Analyse, Mischprobe und Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 mit dem Präparat von *Frèrejacque & Hasenfratz*^{h)} identisch. Um die Zuordnung des Honghelins (XII) zur β -Reihe auf möglichst zuverlässige Basis zu stellen, wurden die zwei Methyl-D-thevetoside XXVII und XXIX durch Umsetzung von D-Thevetose mit HCl in Methanol bereitet. Das erhaltene Gemisch lieferte bei der Chromatographie zwei Kristallisate. Das erste bestand aus nahezu reinem α -Methyl-D-thevetosid (XXVII), das durch ein krist. Diacetat XXVIII charakterisiert wurde. Das zweite Kristallisat bestand aus einem konstant schmelzenden Gemisch gleicher Teile von α - und β -Methyl-D-thevetosid im Verhältnis (1:1), das sich durch Kristallisation nicht trennen liess. Es wird hier als α, β -Methyl-D-thevetosid (XXXI) bezeichnet. Dieses Gemisch wurde acetyliert, worauf sich aus dem Gemisch der Acetate die zwei reinen Diacetate XXVIII und XXX in gleichen Mengen isolieren liessen. Verseifung des krist. Diacetats XXX mit Barium-methylat lieferte das reine krist. β -Methyl-D-thevetosid (XXIX). Beide Methyl-D-thevetoside wurden durch einstündiges Erwärmen mit 0,05-n. H_2SO_4 auf 80° nur spurenweise gespalten, sie stellen somit die gesuchten Pyranoside XXVII und XXIX dar. Nachdem die Drehungen dieser zwei Stoffe nunmehr bekannt sind (vgl. Formelseite), lassen sich jetzt nach *Klyne* auch für Digitoxigenin- α - und β -D-thevetosid die ungefähr zu erwartenden molekularen Drehungen wie folgt berechnen:

Digitoxigenin	zeigt $[\text{M}]_D = + 71^\circ \pm 8^\circ$	(in Methanol)
α -Methyl-D-thevetosid	zeigt $[\text{M}]_D = + 310^\circ \pm 2,5^\circ$	(in Methanol)
β -Methyl-D-thevetosid	zeigt $[\text{M}]_D = - 81^\circ \pm 4^\circ$	(in Methanol)
Digitoxigenin- α -D-thevetosid.	ber. $[\text{M}]_D = + 381^\circ \pm 10,5^\circ$	(in Methanol)
Digitoxigenin- β -D-thevetosid	ber. $[\text{M}]_D = - 10^\circ \pm 12^\circ$	(in Methanol)

¹⁾ *H. S. Isbell*, J. Res. Nat. Bur. Standards **5**, 1179 (1930), (Modifikation der *Zemplén*'schen Methode⁴⁾).

²⁾ *A. Stoll, J. Renz & W. Kreis*, Helv. **20**, 1503 (1937).

³⁾ *A. Stoll & J. Renz*, Helv. **22**, 1193 (1939).

⁴⁾ *G. Zemplén*, B. **59**, 1254 (1926).

⁵⁾ *G. Zemplén & E. Pacsu*, B. **62**, 1613 (1929).

Honghelin zeigt $[M]_D = -55^0 \pm 11^0$ (in Methanol), ist somit ein β -Derivat und besitzt Formel XII.

Das bei dieser Reaktionsfolge erhaltene Nebenprodukt VII zeigte bei der Analyse Werte, die am besten auf eine Formel $C_{32}H_{48}O_7$ passen würden. Durch Acetylierung wurde es nicht verändert. Es enthielt Zucker, zeigte eine positive *Legal*-Reaktion und gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte die für digitaloide Lactone typische Absorption mit einem Maximum bei $217\text{ m}\mu$. Das Produkt wurde nicht weiter untersucht.

Versuche zur Teilsynthese eines Digitoxigenin-L-thevetosids.

Ausgehend vom krist. β -L-Thevetose-triacetat (IX) wurde analog wie oben amorphe Acetobrom-L-thevetose (X) bereitet und mit Digitoxigenin (III) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde wieder mit $KHCO_3$ verseift und anschliessend in Äther-, Chloroform-, Chloroform-Alkohol-(4:1) und -(2:1)-Extrakt getrennt. Die Hauptmenge ging wieder in den Ätherextrakt. Durch Chromatographie liessen sich ausser sehr kleinen Mengen von krist. Nebenprodukten drei krist. Stoffe in schlechter Ausbeute isolieren. Der erste war zuckerfrei und dürfte nach seinen Eigenschaften mit dem bekannten β -Anhydro-digitoxigenon (XVIII)¹⁾ identisch gewesen sein. Auch der zweite Stoff, der nach Acetylierung und frakt. Kristallisation erhalten wurde, war zuckerfrei. Die Analyse passte am besten auf Digitoxigenin-acetat (IV), doch zeigte das Präparat merklich abweichende Eigenschaften und gab mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Möglicherweise war es nicht ganz einheitlich. Dieses Kristallisat wird hier als „Geninacetat“ (XIX) bezeichnet. Der dritte Stoff enthielt Zucker, seine Analyse passte am besten auf $C_{30}H_{44}O_7$ oder $C_{32}H_{46}O_8$; er zeigte das für einfach α, β -ungesättigte digitaloide Lactone charakteristische Spektrum, gab rote *Legal*-Reaktion und mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Er dürfte somit das L-Thevetosid eines Anhydro-digitoxigenins (XXIII oder XXV) oder ein Monoacetat eines solchen darstellen. Zur Charakterisierung wurde das Diacetat XVII bereitet. Da dieses bei der Hydrierung 2 Mol H_2 aufnahm, dürfte es sich um das Derivat des β -Anhydro-digitoxigenins (XXV) handeln. Aus den molekularen Drehungen lässt sich nach dem Verfahren von *Klyne* (loc. cit.) entnehmen, dass der Zucker mit dem Aglykon β -glykosidisch verknüpft ist.

β -Anhydro-digitoxigenin	zeigt $[M]_D = -48^0 \pm 4^0$ (in Methanol)
α -Methyl-L-thevetosid	ber. ¹⁾ $[M]_D = -310^0 \pm 2^0$ (in Methanol)
β -Methyl-L-thevetosid	ber. ¹⁾ $[M]_D = +81^0 \pm 4^0$ (in Methanol)
β -Anhydro-digitoxigenin- α -L-thevetosid .	ber. $[M]_D = -358^0 \pm 6^0$ (in Methanol)
β -Anhydro-digitoxigenin- β -L-thevetosid .	ber. $[M]_D = +33^0 \pm 8^0$ (in Methanol)

¹⁾ Aus den bekannten Werten der D-Reihe.

Das isolierte Produkt zeigte $[M]_D^{25} = +75,5^0 \pm 10^0$ (in Chloroform) oder $+81,6^0 \pm 10^0$, falls ein Monoacetat vorlag. Es muss sich somit, wie erwartet, um ein β -L-Thevetosid handeln.

Schliesslich wurde aus dem Chloroformextrakt sowie aus dem Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt gut kristallisierendes α -L-Thevetose-monoacetat (XI) isoliert. Durch Acetylierung konnte dieses in das α -L-Thevetose-triacetat (VIII) übergeführt werden.

Alle Versuche, aus den relativ grossen amorphen Anteilen des Ätherextraktes, des Chloroformextrakts und der Chloroform-Alkohol-Auszüge das intakte Digitoxigenin-L-thevetosid oder sein Diacetat kristallisiert zu isolieren, waren erfolglos. Eine Wiederholung des Versuches gab im wesentlichen dasselbe Resultat. Dies ist kein Beweis dafür, dass das Digitoxigenin- β -L-thevetosid nicht entstanden ist, da die Möglichkeit besteht, dass dieses Glykosid und sein Diacetat schwer kristallisieren. Das gut kristallisierende Nerifolin (XXI) und sein Diacetat (XXII) dürften aber in dem teilsynthetischen Reaktionsgemisch nicht in wesentlichen Mengen enthalten gewesen sein.

Wir danken Herrn P.-D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Ausführung dieser Arbeit und der Korrektur des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200^0 etwa $\pm 2^0$, darüber etwa $\pm 3^0$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und 80^0 getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 5 Std. bei 0,01 Torr und 100^0 über P_2O_5 . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform (oder Äther), Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen. Ausführung der Legal-Reaktion wie bei Reyle & Reichstein¹⁾ angegeben. Zuckerprüfung nach F. Reber & T. Reichstein²⁾. Alle chromatographischen Trennungen wurden nach der Durchlaufmethode³⁾ an alkali-freiem Al_2O_3 ⁴⁾ durchgeführt.

Acetobrom-D-thevetose (II).

1,2 g β -D-Thevetose-triacetat (I)^{a)} vom Smp. $120-122^0$ wurden in 1 cm³ Eisessig und 0,2 cm³ Acetanhydrid gelöst, bei 0^0 mit 3 cm³ 30-proz. HBr-Eisessig-Lösung versetzt und 2 Std. bei 18^0 stengelassen. In Äther bei 0^0 gelöst, mehrmals mit Eiswasser, $KHCO_3$ -Lösung und Eiswasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bei 30^0 eingedampft. Erhalten 1,2 g farbloser Sirup, der nicht kristallisierte und sofort frisch zur Umsetzung verwendet wurde.

Umsetzung von Digitoxigenin (III) mit Acetobrom-D-thevetose (II).

500 mg reines Digitoxigenin vom Smp. $255-258^0$ wurden in der früher beschriebenen Apparatur⁵⁾ in wenig Chloroform gelöst, mit 10 cm³ abs. Toluol versetzt und im Vakuum bei 80^0 getrocknet. Der Rückstand wurde in 15 cm³ abs. Dioxan (frisch über Na destilliert) gelöst, mit 1,2 g frisch bereitetem¹⁾ und über P_2O_5 getrocknetem Ag_2CO_3 und

¹⁾ K. Reyle & T. Reichstein, Helv. **35**, 98 (1952).

²⁾ Vgl. bei P. R. O. Bally, K. Mohr & T. Reichstein, Helv. **34**, 1750 (1951).

³⁾ T. Reichstein & C. W. Shoppee, Trans. Faraday Soc., Discussions **7**, 305 (1949).

⁴⁾ Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1292 (1944), Fussnote 2, aber reaktiviert bei 190^0 .

⁵⁾ K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein, Helv. **33**, 1541 (1950).

20 cm³ trockenem CCl₄ versetzt. Unter kräftigem Rühren wurden bei 105–110° Badtemperatur 15 cm³ Lösungsmittel abdestilliert, dann innerhalb 3 Std. die Lösung von 1,2 g frisch bereiteter Acetobrom-D-thevetose (II) in 100 cm³ trockenem CCl₄ zugetropft und das Lösungsmittel in gleichem Tempo abdestilliert. Anschliessend wurden im Verlauf von 2 Std. noch 70 cm³ CCl₄ zugetropft und im gleichen Tempo abdestilliert.

Die farblose Lösung wurde von den violetten Silbersalzen abfiltriert, letztere wurden mit Chloroform nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate gaben beim Eindampfen im Vakuum 1,7 g farbloses Harz. Dieses wurde in 250 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 2 g KHCO₃ in 90 cm³ Wasser versetzt und 10 Tage bei 18° stehengelassen. Anschliessend wurde im Vakuum auf 80 cm³ eingengt und 3 mal mit je 250 cm³ Äther, dann 3 mal mit je 250 cm³ Chloroform, dann 3 mal mit je 250 cm³ Chloroform-Alkohol-(9:1) und zuletzt noch 3 mal mit je 250 cm³ Chloroform-Alkohol-(4:1) ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden der Reihe nach 2 mal mit je 50 cm³ Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Es wurden erhalten:

880 mg Ätherextrakt	150 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt
110 „ Chloroformextrakt	130 „ „ „ -(4:1)- „

Trennung des Ätherextrakts. Die 880 mg Material wurden an 30 g Al₂O₃ in 17 Fraktionen aufgetrennt, die anschliessend in 3 Gruppen zusammengefasst wurden.

Fraktionsnummer	Eluierungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht in mg	Habitus
1–6	Benzol und Benzol-Chloroform (4:1) . .	—	
7–8	Benzol-Chloroform (7:3)	230	teilw. krist.
9–13	„ „ (3:2) bis (3:7) . . .	363	amorph
14	„ „ (3:7)	Spur	„
15–17	Chloroform und Chloroform-Methanol bis zu 5% Methanol	173	„

Die Fraktionen 7–8 gaben aus Benzol-Äther-Petroläther 8 mg rohes Nebenprodukt VII in körnigen Kristallen vom Smp. 175–180°. Die eingedampfte Mutterlauge (220 mg) wurde mit 4 cm³ abs. Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 220 mg neutrales Rohprodukt. Aus Aceton-Äther noch 30 mg rohes Nebenprodukt VII. Die nunmehr verbliebene Mutterlauge (190 mg) wurde an 6 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (4:1) bis (1:1) eluierten Anteile (100 mg) gaben aus Methanol-Wasser wenig Nadeln vom Smp. 178–182° und wenig Blättchen vom Smp. 188–192°, die nicht weiter untersucht wurden. Die mit Benzol-Chloroform (3:7) und reinem Chloroform eluierten Anteile (40 mg) gaben aus Methanol-Wasser 30 mg Honghelin-diacetat (XIII) vom Smp. 217–220°.

Die Fraktionen 9–13 (363 mg) kristallisierten zunächst nicht. Sie wurden wie oben acetyliert und das erhaltene Rohprodukt (390 mg) chromatographiert, worauf sich 163 mg krist. Honghelin-diacetat (XIII) isolieren liessen.

Die Fraktionen 15–17 (173 mg) blieben ebenfalls amorph. Sie wurden ebenfalls acetyliert. Das Rohprodukt (185 mg) gab nach Chromatographie weitere 48 mg krist. Honghelin-diacetat (XIII). Totalausbeute an reinem Honghelin-diacetat (XIII) 241 mg entspr. 28,4%.

Untersuchung des Chloroformextrakts. Die 110 mg Chloroformextrakt liessen sich zunächst nicht kristallisieren. Sie wurden mit 2 cm³ abs. Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 125 mg rohes Acetat, das an 4 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die mit Benzol eluierten Anteile gaben aus Äther-Petroläther wenig farblose Nadeln vom Smp. 122–123°. *Legal*-Reaktion: negativ. Reduktionsprobe mit *Fehling*'scher Lösung: stark positiv. Nach Mischprobe identisch mit β -D-Thevetose-triacetat (I).

Die folgenden mit Benzol-Chloroform (9:1) und (4:1) eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther wenig Nadeln vom Smp. 90–100°. *Legal*-Reaktion: negativ, Reduktionsprobe mit *Fehling*'scher Lösung: stark positiv. Es dürfte sich um unreines α -D-Thevetose-triacetat gehandelt haben.

Untersuchung der Chloroform-Alkohol-Extrakte. Beide Extrakte gaben aus Äther durch Einengen insgesamt 170 mg krist. α -D-Thevetose-monoacetat (V) vom Smp. 130–132°.

Nebenprodukt VII: Aus Methanol-Wasser farblose Spiesse, Smp. 188–192°; $[\alpha]_D^{16} = -15,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0064$ in Chloroform). 10,192 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,156^\circ \pm 0,02^\circ$.

Trocknung gab nur eine Spur Gewichtsverlust. Aschefrei.

2,979 mg Subst. gaben 7,70 mg CO₂ und 2,36 mg H₂O (*S.W.*)

C₃₄H₄₆O₈ (584,72) Ber. C 69,71 H 8,62%

C₃₂H₄₆O₇ (542,69) „ „ 70,82 „ 8,56%

C₃₂H₄₈O₇ (544,70) „ „ 70,56 „ 8,89% Gef. C 70,54 H 8,87%

Legal-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: negativ (farblos), Zucker-Prüfung: positiv. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: braun (5'), dunkelbraun (1 Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei 217 m μ (log $\epsilon = 4,33$, berechnet für C₃₂H₄₈O₇), für diese Formel also viel zu hoch.

Honghelin-diacetat (XIII) (teilsynthetisch).

Aus Methanol-Wasser farblose verfilzte Nadeln, Smp. 217–220°; $[\alpha]_D^{18} = -3,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,022$ in Chloroform)¹). 10,349 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,034^\circ \pm 0,02^\circ$.

3,872 mg über CaCl₂ ohne Vakuum bis 20° getrocknetes Präparat gaben bei der Trocknung 0,105 mg (2,71%) Gewichtsverlust.

3,767 mg Subst. gaben 9,080 mg CO₂ und 2,658 mg H₂O (aschefrei) (OAB)

2,731 mg Subst. verbr. 1,400 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Viehöck*) (OAB)

(C₃₄H₅₀O₁₀, H₂O (636,75) Ber. H₂O 2,83% (Gef. H₂O 2,71%)

C₃₄H₅₀O₁₀ (618,74) Ber. C 65,99 H 8,15 —OCH₃ 5,02%

Gef. „ 65,78 „ 7,90 „ 5,30%

Legal-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethanprobe: negativ (farblos). Die Mischprobe mit natürlichem Honghelin-diacetat schmolz genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit konz. H₂SO₄ waren gleich: gelbbraun (5'), violett (1–2 Std.).

Honghelin-monoacetat (XIV).

80 mg Honghelin-diacetat (XIII) vom Smp. 217–220° wurden in 12 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 80 mg KHCO₃ in 4 cm³ Wasser versetzt und 14 Tage bei 18° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 4 cm³ eingengt und 3mal mit je 15 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroform-Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 80 mg amorphes Rohprodukt, das an 2,5 g Al₂O₃ chromatografiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (7:3) bis (1:1) eluierten Anteile (30 mg) gaben aus Methanol-Wasser 20 mg unverändertes Honghelin-diacetat (XIII) vom Smp. 217–220° (Mischprobe).

¹) *Frèrejacque & Hasenfratz*²⁾ fanden für natürliches Honghelin-diacetat: Smp. 207° (unkorr.) und $[\alpha]_D^{20} = -9,5^\circ$ in Methanol. Ein Teil des von Herrn Dr. *M. Frèrejacque* freundlichst zur Verfügung gestellten Honghelins wurde in üblicher Weise acetyliert und aufgearbeitet. Das aus Methanol-Wasser krist. Acetat zeigte auf dem *Kojler*-Block Smp. 217–220°; $[\alpha]_D^{17} = -3,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,251$ in Chloroform).

Die mit Benzol-Chloroform (3:7) und reinem Chloroform eluierten Fraktionen (37 mg) gaben aus Methanol-Wasser 17 mg Honghelin-monoacetat (XIV) in farblosen rechteckigen Blättchen, Smp. 185–190°; bei weiterem Erhitzen teilweises Erstarren zu feinen Nadeln, die bei 202–206° endgültig schmolzen. $[\alpha]_D^{18} = -5,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,933$ in Chloroform). 9,452 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,054^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

3,650 mg über CaCl₂ ohne Vakuum bei 20° getrocknete Subst. verloren bei Trocknung 0,032 mg (0,88%)

3,618 mg Subst. gaben 8,86 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O (aschefrei) (S.W.)

C₃₂H₄₈O₉ (576,70) Ber. C 66,64 H 8,39% Gef. C 66,82 H 8,43%

Legal-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: negativ (farblos), Farb-reaktion mit konz. H₂SO₄: genau wie Honghelin-diacetat (XIII). Die Substanz ist leicht löslich in Methanol und Chloroform, praktisch unlöslich in Äther und Wasser.

Honghelin-monoacetat-monobenzoat (XV).

25 mg reine eingedampfte Mutterlaugen von Honghelin-monoacetat (XIV) wurden in 1,2 cm³ abs. Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,2 cm³ Benzoylchlorid versetzt und 16 Std. bei 18° stehengelassen. Dann wurden 0,2 cm³ Methanol zugegeben und noch ½ Std. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 150 mg braunen Sirup, der an 5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol eluierten Anteile gaben bei der *Legal*-Reaktion keine Färbung (Benzoessäure-methylester) und wurden verworfen. Die mit Benzol-Chloroform (7:3) bis (1:1) erhaltenen Fraktionen (18 mg) blieben amorph. Die mit Benzol-Chloroform (3:7) eluierte Fraktion (17 mg) gab aus Aceton-Äther 8 mg farblose Blättchen, Smp. 225–226°; $[\alpha]_D^{19} = -30,8^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,5431$ in Chloroform). 5,500 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,167^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

2,504 mg Subst. gaben 6,324 mg CO₂ und 1,700 mg H₂O (A.P.)

C₃₉H₅₂O₁₀ (680,81) Ber. C 68,80 H 7,70% Gef. C 68,92 H 7,60%

Legal-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: negativ (farblos). Farb-reaktion mit konz. H₂SO₄: genau gleich wie Honghelin-diacetat (XIII). Die Substanz ist gut löslich in Chloroform, Methanol und Aceton, schwer löslich in Äther.

Honghelin (XII) (teilsynthetisch).

60 mg partiell verseiftes Honghelin-diacetat (XIII) (es wurden alle verbliebenen Mutterlaugen und Nebenfractionen des Monoacetats XIV verwendet) wurden 2 Std. bei 80° und 0,01 Torr getrocknet, in 5 cm³ abs. Methanol gelöst, bei 0° mit 0,15 cm³ frisch bereiteter 0,3-n. Ba-methylatlösung versetzt und 15 Std. bei 0° stehengelassen, worauf die Mischung nur noch schwach alkalisch reagierte. Es wurde mit CO₂ neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 80-proz. Methanol aufgenommen, wobei ein gallertiger Niederschlag ausfiel, der durch eine dünne Schicht gewaschener Kieselgur (Hyflo Super Cel) abfiltriert wurde. Das Filtrat gab beim Eindampfen im Vakuum 48 mg Rückstand, der an 2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) und reinem Chloroform abgelösten Anteile gaben aus Methanol-Wasser 15 mg nicht ganz reines Honghelin-monoacetat (XIV). Die mit Chloroform-Methanol (9:1) eluierten Anteile gaben aus Methanol-Wasser 12 mg Honghelin (XII) in farblosen, kurzen Prismen, Smp. 133–136°; $[\alpha]_D^{18} = -11,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,838$ in Methanol). 8,486 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,094^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

2,680 mg über CaCl₂ ohne Vakuum bei 20° getrocknete Subst. verloren bei Trocknung 0,147 mg (5,49%)

2,523 mg Subst. gaben 6,21 mg CO₂ und 1,92 mg H₂O (S.W.)

C₃₀H₄₆O₈ (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67% Gef. C 67,17 H 8,52%

Natürliches Honghelin¹⁾ sowie die Mischprobe schmolzen bei gleicher Erhitzungsart genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit konz. H_2SO_4 waren genau gleich: gelb (nach 5'), violett (1—2 Std.).

α -D-Thevetose-monoacetat (V).

Aus Äther durch Einengen farblose Prismen, Smp. $130-132^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +110,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,125$ in Methanol, nach Trocknung bei 40° und 0,01 Torr). 11,39 mg Subst. zu $1,0127 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{20} = +1,241^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde 24 Std. bei 20° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,907 mg Subst. gaben 7,060 mg CO_2 und 2,540 mg H_2O (OAB)

2,820 mg Subst. verbr. $3,911 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

3,083 mg Subst. verbr. $1,39 \text{ cm}^3$ 0,01-n. NaOH (Acetylbest.) (S. W.)

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ (220,22)	Ber. C 49,08	H 7,32	— OCH_3 14,09	— COCH_3 19,56%
	Gef. „ 49,31	„ 7,27	„ 14,35	„ 19,40%

Legal-Reaktion: negativ. Reduktionsprobe mit *Fehling'scher* Lösung: positiv. Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform und Methanol, schwer in kaltem, aber merklich in siedendem Äther.

Acetylierung mit Na-acetat und Acetanhydrid. 70 mg α -D-Thevetose-monoacetat (V) vom Smp. $130-132^\circ$ wurden mit 100 mg wasserfreiem Na-acetat und 2 cm^3 Acetanhydrid 2 Std. auf 100° erhitzt. Nach Erkalten wurde mit Eiswasser zerlegt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 90 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 35 mg farblose Nadeln, Smp. $120-122^\circ$; Mischprobe mit authentischem β -D-Thevetose-triacetat (I) ebenso.

α -D-Thevetose-monoacetat-dibenzoat (VI). 50 mg α -D-Thevetose-monoacetat (V) vom Smp. $130-132^\circ$ wurden in 1 cm^3 abs. Pyridin gelöst, bei 0° mit $0,2 \text{ cm}^3$ Benzoylchlorid versetzt und 12 Std. bei 18° stengelassen. Die rot gefärbte Lösung wurde hierauf mit 1 cm^3 Methanol versetzt und $\frac{1}{2}$ Std. stengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 160 mg hellbraunen Sirup. Er wurde in Äther gelöst, mit wenig reiner Entfärbungskohle geschüttelt, dann durch ein Kohlefilter abgenutscht und eingedampft. Aus Äther-Petroläther 45 mg farblose Prismen, Smp. $137-138^\circ$. Zur Drehung wurde 2 Std. bei 40° und 0,01 Torr getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +209,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9055$ in Chloroform). 9,170 mg zu $1,0127 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{20} = +1,90^\circ \pm 0,02^\circ$.

Trocknung zur Analyse 2 Std. bei 0,01 Torr und 50° über P_2O_5 (Schweinchen), aschefrei.

4,291 mg Subst. gaben 10,128 mg CO_2 und 2,148 mg H_2O (A.P.)

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (428,42) Ber. C 64,48 H 5,65% Gef. C 64,41 H 5,60%

Acetobrom-L-thevetose (X).

1,2 g β -L-Thevetose-triacetat (IX)⁶⁾ wurden wie beim D-Derivat beschrieben umgesetzt und gaben 1,2 g Acetobrom-L-thevetose (X) als farblosen Sirup, der sofort mit Digitoxigenin umgesetzt wurde.

Umsetzung von Digitoxigenin (III) mit Acetobrom-L-thevetose (X).

Erster Versuch. 500 mg reines Digitoxigenin (III) vom Smp. $254-256^\circ$ wurden genau gleich wie bei XIII beschrieben mit 1,2 g Acetobrom-L-thevetose (X) umgesetzt und das

¹⁾ Frèrejacque & Hasenfratz^{1b)} fanden für ihr Präparat Smp. $130-135^\circ$ (unkorr.) und $[\alpha]_D^{20} = -10,3^\circ$ in Methanol. Herr Dr. Frèrejacque sandte uns eine Probe davon für den Vergleich. Sie zeigte in unserem Polarimeter $[\alpha]_D^{17} = -11,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,042$ in Methanol) und auf dem Kofler-Block Smp. $133-136^\circ$.

amorphe Rohprodukt (1,7 g) mit KHCO_3 in wässrigem Methanol 5 Tage bei 18° verseift und wie dort aufgearbeitet. Erhalten wurden:

930 mg Ätherextrakt	185 mg Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt
170 mg Chloroformextrakt	27 mg Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt

Trennung der Ätherextrakte. Das Gemisch gab nach längerem Stehen aus Äther-Petroläther 18 mg farblose Rhomben, Smp. $160\text{--}163^\circ$. Legal-Reaktion: negativ, Tetranitromethan-Probe: negativ (farblos), Reduktionsprobe mit *Fehling'scher* Lösung negativ. Konz. H_2SO_4 gab keine Färbung. Dieser Stoff wurde nicht weiter untersucht¹⁾.

Die Mutterlauge (880 mg) wurde in 15 cm^3 Methanol und 15 cm^3 0,1-n. wässriger H_2SO_4 25 Min. unter Rückfluss gekocht²⁾. Dann wurde im Vakuum auf 10 cm^3 eingengt, nochmals $\frac{1}{2}$ Std. auf 50° erwärmt und anschliessend viermal mit je 30 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 860 mg Rückstand. Dieser wurde in 125 cm^3 Methanol gelöst, mit der Lösung von 860 mg KHCO_3 in 43 cm^3 Wasser versetzt und 8 Tage bei 18° stehengelassen. Aufarbeitung wie oben gab:

695 mg Ätherextrakt aus zweiter Verseifung
60 mg Chloroformextrakt aus zweiter Verseifung
12 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt aus zweiter Verseifung
13 mg Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt aus zweiter Verseifung

Die 695 mg Ätherextrakt aus zweiter Verseifung wurden an 30 g Al_2O_3 chromatographisch in 26 Fraktionen zerlegt.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Rohgewicht	Eindampfrückstand			
			Kristalle			
			Menge	Smp.	Legal-Reaktion	Tetranitromethanprobe
1—4	Benzol.	Spur		—		
5	Benzol-Chloroform (9:1) . .	6 mg	amorph			
6	„ „ (9:1) . .	16 „	1 mg	$165\text{--}180^\circ$	+	+
7	„ „ (9:1) . .	17 „	3 „	$190\text{--}250^\circ$	+	+
8	„ „ (4:1) . .	40 „	17 „	$200\text{--}250^\circ$	+	+
9	„ „ (4:1) . .	50 „	22 „	$200\text{--}260^\circ$	+	+
10	„ „ (4:1) . .	97 „	14 „	$200\text{--}260^\circ$	+	+
11	„ „ (4:1) . .	40 „	4 „	$200\text{--}250^\circ$	+	+
12	„ „ (7:3) . .	40 „	3 „	$155\text{--}165^\circ$	—	—
				$250\text{--}264^\circ$ ³⁾	+	+
13	„ „ (7:3) . .	40 „	4 „	$162\text{--}165^\circ$	—	—
14	„ „ (7:3) . .	9 „	amorph			
15	„ „ (1:1) . .	85 „	8 mg	$240\text{--}250^\circ$	+	+
16	„ „ (1:1) . .	55 „	29 „	$238\text{--}244^\circ$	+	+
17—26	Benzol-Chloroform (1:1) bis Chloroform-Methanol (4:1)	118 „	amorph			

¹⁾ Möglicherweise handelte es sich um ein Derivat des Iso-digitoxigenins.

²⁾ Zur Spaltung evtl. vorhandener L-Thevetose-ortho-acetate.

³⁾ Zwei in derselben Fraktion erhaltene, voneinander verschiedene Produkte.

Die aus Äther erhaltenen Rohkristalle der Fraktionen 7–11 (zusammen 60 mg) gaben nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 10 mg β -Anhydro-digitoxigenon (XVIII) vom Smp. 270–280° (Zers.).

Die gesamte Mutterlauge dieser Kristalle (230 mg) wurde acetyliert. Das erhaltene Rohprodukt (235 mg) gab nach fraktionierter Kristallisation aus Aceton-Äther und nochmaliger Chromatographie noch wenig β -Anhydro-digitoxigenon (XVIII) sowie 53 mg in Aceton leicht lösliches „Geninacetat“ (XIX) vom Smp. 205–210°.

Die ebenfalls aus Äther erhaltenen Rohkristalle der Fraktionen 15–16 (zusammen 37 mg) gaben nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 11 mg reines β -Anhydro-digitoxigenin- β -L-thevetosid (XVI)¹). Die 26 mg Kristallmutterlaugen gaben nach Acetylierung aus Aceton-Äther sehr wenig Acetat XVII in Nadeln vom Smp. 210–215°. Die amorphen Mutterlaugen der Fraktionen 15–16 (103 mg) wurden ebenfalls acetyliert und das rohe Acetat (110 mg) chromatographiert. Hierauf liess sich noch wenig Acetat XVII vom Smp. 210–215° isolieren, sowie zwei kleine Kristallfraktionen vom Smp. 162–166° und 172–175°. Die zwei letztgenannten gaben bei der *Legal*-Reaktion keine Rotfärbung und wurden nicht weiter untersucht.

Die amorphen Fraktionen 17–26 wurden vereinigt (118 mg) und ebenfalls mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Das erhaltene Acetatgemisch (126 mg) gab nach Chromatographie zwei krist. Stoffe in sehr kleiner Menge. Der erste zeigte Smp. 165–168°, *Legal*-Reaktion: negativ, Reduktionsprobe mit *Fehling*'scher Lösung ebenfalls negativ. Der zweite zeigte Smp. 248–252°, *Legal*-Reaktion: positiv, Tetranitromethan-Probe: stark positiv (gelb). Beide wurden nicht weiter untersucht.

Untersuchung der Chloroform- und Chloroform-Alkohol-Extrakte. Die 170 mg Chloroformextrakt aus erster Verseifung gaben aus Äther-Petroläther, dann aus Methanol-Äther 44 mg α -L-Thevetose-monoacetat (XI) vom Smp. 130–132°. Die 185 mg Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt gaben aus Methanol-Äther noch 60 mg α -L-Thevetose-monoacetat (XI) vom Smp. 130–132°. Der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt gab keine Kristalle.

Die Mutterlaugen und amorphen Anteile dieser Kristalle wurden mit den amorph gebliebenen Chloroform- und Chloroform-Alkohol-Extrakten der zweiten Verseifung vereinigt. Dieses Material (350 mg) zeigte positive *Legal*-Reaktion und wurde mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Das rohe Acetat (430 mg) wurde chromatographiert und gab dann noch wenig eines Gemisches von α - und β -L-Thevetose-triacetat vom Smp. 90–120°. Andere Kristalle liessen sich nicht erhalten.

Zweiter Versuch. 500 mg Digitoxigenin wurden genau gleich wie im ersten Versuch umgesetzt, nur wurde die Verseifung des Rohproduktes mit KHCO_3 10 Tage lang durchgeführt. Erhalten wurden:

- 880 mg Ätherextrakt
- 130 mg Chloroformextrakt
- 145 mg Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt.

Trennung des Ätherextrakts. Die 880 mg Material gaben aus Äther-Petroläther zunächst 5 mg β -Anhydro-digitoxigenon (XVIII) vom Smp. 260–275° (Zers.). Die Mutterlauge (870 mg) wurde bei diesem Versuch direkt mit 8 cm³ abs. Pyridin und 6 cm³ Acetanhydrid 15 Std. bei 32° acetyliert. Übliche Aufarbeitung gab 880 mg Rohprodukt, das an 30 g Al_2O_3 chromatographisch in 13 Fraktionen aufgetrennt wurde.

Die ersten 4 mit Benzol und Benzol-Chloroform (4:1) erhaltenen Fraktionen (zusammen 167 mg) lieferten nur Spuren von Kristallen (Smp. 230–260°), die nicht weiter untersucht wurden.

Die Fraktionen 5–7 (zusammen 417 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (7:3) und (3:2)) stellten Gemische dar, aus denen sich 3 Stoffe isolieren liessen:

1. 27 mg rohes (10 mg reines) β -Anhydro-digitoxigenon (XVIII) vom Smp. 270–280° (Zers.) als in Aceton schwerst löslicher Anteil.

¹) Es ist nicht ausgeschlossen, dass ein Monoacetat vorlag, siehe weiter unten.

2. 26 mg „Geninacetat“ (XIX) vom Smp. 208—214°. Grobe Spiesse aus Aceton-Äther, leicht löslich in Aceton.

3. 26 mg reines β -Anhydro-digitoxigenin- β -L-thevetosid-diacetat (XVII) vom Smp. 212—216° (farblose Nadeln aus wenig Aceton mit viel Äther) sowie 13 mg etwas weniger reine Kristalle vom Smp. 217—222°.

Fraktion 8 (65 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (3:2)) gab nur Spuren von Kristallen mit Doppel-Smp. 160—165°/250—260° (Legal-Reaktion sowie Tetranitromethan-Probe positiv), die nicht weiter untersucht wurde.

Fraktion 9 (38 mg), eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1) blieb amorph.

Die Fraktionen 10—12 (zusammen 105 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1) und (3:7)) gaben aus Äther, dann aus wenig Aceton mit viel Äther 23 mg Nebenprodukt XX; farblose, zu Drusen vereinigte Spiesse vom Smp. 170—172°.

Fraktion 13 (15 mg, eluiert mit Chloroform) blieb amorph.

Untersuchung des Chloroformextrakts. Der Chloroformextrakt (130 mg) kristallisierte nicht und wurde acetyliert. Das Acetat (150 mg) gab nach Chromatographie wenig eines Gemisches von α - und β -L-Thevetose-triacetat vom Smp. 110—118°. Eine weitere Fraktion gab aus Äther-Petroläther wenig Nadeln vom Smp. 212—230°. Ferner wurden aus einer andern Fraktion aus Äther-Petroläther wenig Körner vom Smp. 150—180° erhalten. Diese zwei Nebenprodukte wurden nicht untersucht.

Untersuchung des Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakts. Die 145 mg Material gaben aus Äther 70 mg reines α -L-Thevetose-monoacetat (XI) vom Smp. 130—132°.

β -Anhydro-digitoxigenon (XVIII).

Aus Methanol grobe Körner, aus Chloroform-Äther federförmige Kristalle, Smp. 270—280° (Zers.); $[\alpha]_D^{19} = -8,8^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,850$ in Chloroform)¹). 8,608 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,075^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

2,672 mg Subst. gaben 7,57 mg CO₂ und 2,05 mg H₂O (S.W.)

C₂₃H₃₀O₃ (354,47) Ber. C 77,93 H 8,53% Gef. C 77,31 H 8,59%

Legal-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: positiv (gelb), Zuckerprüfung: negativ. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: blassgelb (5'), weinrot (1 Std.), blass violett (1½ Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei ca. 215 m μ ($\log \epsilon = 4,22$) und eine Inflection bei ca. 270—290 m μ ($\log \epsilon = \text{ca. } 1,4\text{--}1,5$). Der Stoff war leicht löslich in Chloroform, schwer in Methanol und Aceton, sehr schwer löslich in Äther und Wasser.

„Geninacetat“ (XIX).

Aus Aceton-Äther farblose, grobe, zu Drusen vereinigte Spiesse, Smp. 208—214°; $[\alpha]_D^{18} = +33,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9346$ in Chloroform) (Präparat aus zweitem Versuch); $[\alpha]_D^{16} = +31,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9134$ in Chloroform) (aus erstem Versuch). 9,465 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,312^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$. 9,250 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,285^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

3,220 mg Subst. gaben 8,496 mg CO₂ und 2,456 mg H₂O (OAB)

C₂₅H₃₆O₅ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,73% Gef. C 72,00 H 8,53%²)

Legal-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: positiv (gelb)!, Zuckernachweis: negativ; Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: gelb (1'), weinrot (40'), violett (1—2 Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei ca. 217 m μ ($\log \epsilon = 4,27$, ber. auf C₂₅H₃₆O₅). Der Stoff war leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in Äther.

¹) Smith¹) fand für β -Anhydro-digitoxigenon Smp. 281° und $[\alpha]_D^{20} = -10,0^{\circ}$ ($c = 1,22$ in Chloroform).

²) Die Analyse passt somit auf Digitoxigenin-acetat (IV). Dieses zeigt aber eine um 10° tiefere Drehung und gibt mit Tetranitromethan keine Färbung. Möglicherweise war das isolierte „Geninacetat“ aber nicht ganz einheitlich.

β -Anhydro-digitoxigenin- β -L-thevetosid oder Monoacetat (XVI).

Nach dreimaligem Umkrist. aus Methanol farblose Blättchen, Smp. 260–270° (Zers.); $[\alpha]_D^{17} = +14.6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.038$ in Chloroform). 10,513 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0.151^\circ \pm 0.02^\circ$.

3,151 mg Subst. gaben 7,99 mg CO₂ und 2,33 mg H₂O (S.W.)
 C₃₀H₄₄O₇ (516,65) Ber. C 69,74 H 8,58%
 C₃₂H₄₆O₈ (558,69) „ „ 68,79 „ 8,29% Gef. C 69,20 H 8,28%

Die noch vorhandene Substanzmenge reichte für eine Wiederholung der Verbrennung sowie eine Acetylbestimmung nicht mehr aus. Legal-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: positiv (gelb), Zuckernachweis: positiv, Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: gelb (im ersten Moment), braun (30'), grau-violett (1–2 Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei ca. 213 m μ ($\log \epsilon = 4,20$) und ein weiteres bei 337,5 m μ ($\log \epsilon = 1,37$) mit einem Minimum bei 305 m μ ($\log \epsilon = 1,2$) (berechnet auf Mol.-Gew. 516,65). Die Substanz war leicht löslich in Chloroform, schwer löslich in kaltem, merklich in warmem Methanol, praktisch unlöslich in Äther.

 β -Anhydro-digitoxigenin- β -L-thevetosid-diacetat (XVII).

Dieses Produkt wurde aus Kristallmutterlauge von XVI (erster Versuch) bereitet sowie im zweiten Versuch direkt isoliert. Beide Präparate waren nach Mischprobe, spez. Drehung und Farbreaktion mit H₂SO₄ identisch. Aus wenig Aceton mit viel Äther farblose Nadeln, Smp. 212–216°; $[\alpha]_D^{19} = -15.6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0.9557$ in Chloroform). 9,678 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0.149^\circ \pm 0.02^\circ$.

3,838 mg Subst. gaben 9,580 mg CO₂ und 2,842 mg H₂O (OAB)
 3,843 mg Subst. verbr. 1,884 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)
 7,492 mg Subst. verbr. 0,634 cm³ H₂ (23,2°; 730 Torr) (Hydrierung mit Pt in Eisessig während 6 Std. (A.P.).
 C₃₄H₄₈O₉ (600,72) Ber. C 67,98 H 8,05 —OCH₃ 5,17% D.Z. = 2
 Gef. „ 68,12 „ 8,29 „ 5,07% D.Z. = 2,01

Legal-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Reaktion: positiv (gelb), Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: gelb (5'), violett (1–2 Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei ca. 215 m μ ($\log \epsilon = 4,24$) ohne zweites Maximum im langwelligeren Teil. Der Stoff war leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in kaltem, merklich in warmem Äther.

Nebenprodukt XX.

Dieser Stoff wurde nur in kleiner Menge aus dem zweiten Versuch erhalten. Aus wenig Aceton mit viel Äther farblose, zu Drusen vereinigt Spiesse, Smp. 170–172°; $[\alpha]_D^{21} = +84.9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0.6007$ in Chloroform). 6,983 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0.510^\circ \pm 0.02^\circ$.

Legal-Reaktion: negativ; Tetranitromethan-Reaktion: negativ, Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: olivgrün (5–60'). Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte bei 217 m μ kein Maximum, sondern nur bis 210 m μ ($\log \epsilon = 2.44$) ansteigende Endabsorption. Auf eine Analyse musste wegen Substanzmangel verzichtet werden. Der Stoff war leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in Äther¹).

¹ Das Vorliegen von Iso-digitoxigenin-acetat fällt ausser Betracht. Dieses zeigt Smp. 243° bzw. Smp. 252–254°; $[\alpha]_D^{17} = 0^\circ$ (in Chloroform) (N. M. Shah, K. Meyer & T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 24, 113 (1949)).

α -L-Thevetose-monoacetat (XI).

Aus Methanol-Äther farblose Prismen, Smp. 130–132°. Zur Drehung wurde 2 Std. bei 50° und 0,01 Torr getrocknet; $[\alpha]_D^{20} = -106,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0354$ in Methanol). 10,485 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,097^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse 24 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P₂O₅ getrocknet, Schweinchen.

4,176 mg Subst. gaben 7,500 mg CO₂ und 2,710 mg H₂O (OAB)

3,398 mg Subst. verbr. 4,338 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C₉H₁₆O₆ (220,22) Ber. C 49,08 H 7,32 —OCH₃ 14,09%

Gef. „ 49,01 „ 7,26 „ 13,21%

Legal-Reaktion: negativ, Reduktions-Probe mit *Fehling'scher* Lösung: stark positiv. Der Stoff ist leicht löslich in Chloroform und Methanol, schwer in kaltem, merklich in siedendem Äther.

Acetylierung mit Pyridin-Acetanhydrid. 20 mg α -L-Thevetose-monoacetat (XI) wurden mit 0,3 cm³ abs. Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 28 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 14 mg Nadeln, Smp. 106–107°; $[\alpha]_D^{19} = -117,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,7002$ in Chloroform¹⁾). 7,091 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,819^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde 24 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P₂O₅ getrocknet.

3,670 mg Subst. gaben 6,944 mg CO₂ und 2,170 mg H₂O (OAB)

3,576 mg Subst. verbr. 3,092 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C₁₃H₂₀O₈ (304,29) Ber. C 51,30 H 6,62 —OCH₃ 10,20%

Gef. „ 51,64 „ 6,62 „ 8,94%

Umsetzung von D-Thevetose mit HCl in Methanol.

3 g trockene D-Thevetose^{a)} vom Smp. 108–112° wurden mit 50 cm³ 3-proz. HCl in Methanol 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Die hellgelbe Lösung wurde mit Ag₂CO₃ neutralisiert und dann durch ein mit Ag₂CO₃ gedichtetes Filter genutscht. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen 3,3 g Sirup, der *Fehling'sche* Lösung nicht reduzierte.

0,56 g dieses Sirups wurden an 15 g Al₂O₃ chromatographiert. Die erste mit Benzol-Äther-(4:1) eluierte Fraktion (70 mg) gab aus Äther-Petroläther 15 mg fast reines α -Methyl-D-thevetosid (XXVII), Smp. 85–87°; $[\alpha]_D^{21} = +157,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8887$ in Methanol).

Die zweite mit Benzol-Äther-(4:1) eluierte Fraktion (75 mg) gab aus Äther-Petroläther 40 mg Gemisch von α - und β -Methyl-D-thevetosid, Smp. 76–78°; $[\alpha]_D^{20} = +122,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,316$ in Methanol).

Die folgenden mit Benzol-Äther von 20–70% Äthergehalt, dann mit reinem Äther sowie Äther-Chloroform (von 20–50% Chloroformgehalt) eluierten Fraktionen (insgesamt 256 mg) gaben aus Äther-Petroläther 100 mg rohes α, β -Methyl-D-thevetosid (XXXI) Smp. 84–87°; $[\alpha]_D^{17} = +58,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9677$ in Methanol).

Die weiteren mit Äther-Chloroform (1:1)–(3:7), reinem Chloroform und Chloroform-Methanol-(5:1) eluierten Fraktionen gaben zusammen 139 mg Material, das nicht kristallisierte.

Nun wurde die Hauptmenge des Rohproduktes (2,74 g) in abs. Äther gelöst, mit Petroläther nicht ganz bis zur Trübung versetzt und mit α -Methyl-D-thevetosid angeimpft, worauf sofort Kristallisation eintrat. Erhalten wurden 740 mg Nadelbüschel vom Smp. 74–80°, die sich als nicht ganz reines α, β -Methyl-D-thevetosid (XXXI) erwiesen.

¹⁾ Nach *Frèrejacque & Hasenfratz*¹⁾ zeigt α -L-Thevetose-triacetat (VIII) Smp. 103–104° (unkorr.) und $[\alpha]_D = -113^\circ$ (in Methanol).

Die verbleibenden Mutterlaugen (2,0 g) wurden an 30 g Al_2O_3 wie bei der Vorprobe chromatographiert, worauf noch 170 mg fast reines α -Methyl-D-thevetosid (XXVII), 240 mg rohes α, β -Methyl-D-thevetosid (XXXI) und 60 mg eines Kristallgemisches von XXVII und XXXI resultierten. Totalausbeute 0,185 g α -Derivat (XXVII), 1,08 g α, β -Derivat (XXXI) und 0,10 g Gemische von XXVII und XXXI, insgesamt 1,365 g (42,1%) Kristalle.

α -Methyl-D-thevetosid (XXVII).

Aus Äther-Petroläther farblose Nadeln, Smp. $86-87^\circ$; $[\alpha]_D^{17} = +162,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,587$ in Methanol) bzw. $[\alpha]_D^{17} = +148,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9144$ in Wasser) (Trocknung 2 Std. bei 40° und 0,01 Torr). 16,070 mg Subst. zu $1,0127 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = +2,57^\circ \pm 0,02^\circ$ bzw. 9,260 mg Subst. zu $1,0127 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = +1,36^\circ \pm 0,02^\circ$.

Trocknung zur Analyse: 24 Std. bei 12 Torr und 24° über P_2O_5 , Einwaage im Schweinchen. Gewichtsverlust 4,99%.

4,003 mg Subst. gaben 7,293 mg CO_2 und 3,008 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39% Gef. C 49,72 H 8,41%

Das Glykosid ist hygroskopisch, leicht löslich in Wasser, Methanol und Äther, praktisch unlöslich in Petroläther.

α -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXVIII). 80 mg reines α -Methyl-D-thevetosid (XXVII) wurden in 3 cm^3 abs. Pyridin und 2 cm^3 Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 105 mg krist. Rohprodukt. Aus Petroläther durch Einengen 90 mg farblose Nadeln, Smp. $98-99^\circ$; $[\alpha]_D^{17} = +144,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,8991$ in Chloroform (Trocknung 2 Std. bei 0,01 Torr und 40°)). 9,105 mg Subst. zu $1,0127 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = +1,30^\circ \pm 0,02^\circ$.

Trocknung zur Analyse: 24 Std. bei 12 Torr und 23° über P_2O_5 , Einwaage im Schweinchen. Gewichtsverlust 1,2%.

3,727 mg Subst. gaben 7,130 mg CO_2 und 2,440 mg H_2O (OAB)

2,782 mg Subst. verbr. $6,109 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (276,28) Ber. C 52,16 H 7,30 $-\text{OCH}_3$ 22,46%

Gef. „ 52,21 „ 7,33 „ 22,72%

Der Stoff ist leicht löslich in Chloroform, Methanol und Äther, gut löslich in warmem, schwer in kaltem Petroläther.

α, β -Methyl-D-thevetosid (XXXI) (Äquimolares Gemisch).

Aus Äther-Petroläther farblose Nadeln, Smp. $86-87^\circ$; $[\alpha]_D^{17} = +57,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,948$ in Methanol), bzw. $[\alpha]_D^{18} = +51,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,8527$ in Wasser) (Trocknung 2 Std. bei 0,01 Torr und 40°). 9,600 mg Subst. zu $1,0127 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = +0,549^\circ \pm 0,02^\circ$ bzw. 8,635 mg Subst. zu $1,0127 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = +0,44^\circ \pm 0,02^\circ$.

Der Stoff zeigt fast gleiche Löslichkeitseigenschaften wie das reine α -Methyl-D-thevetosid (XXVII) (siehe oben).

Trennung von α, β -Methyl-D-thevetosid (XXXI).

340 mg α, β -Methyl-D-thevetosid (XXXI) wurden in 3 cm^3 abs. Pyridin und 2 cm^3 Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 530 mg farbloses krist. Rohprodukt. Dieses gab aus Äther durch Einengen zunächst 210 mg rohes β -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXX) in Rhomboedern vom Smp. $150-160^\circ$. Die Mutterlauge lieferte aus Petroläther durch Einengen noch 210 mg rohes α -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXVIII) in Nadeln vom Smp. $80-92^\circ$, die nach mehrmaligem Umkristallisieren 150 mg reines Acetat vom Smp. $98-99^\circ$ (Mischprobe ebenso) lieferten.

β -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXX).

Aus Äther Rhomboeder, Smp. 161—162°; $[\alpha]_D^{17} = -26,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,035$ in Chloroform) (Trocknung 1 $\frac{1}{2}$ Std. bei 0,01 Torr und 60°). 10,485 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,272^\circ \pm 0,02^\circ$.

Trocknung zur Analyse: 48 Std. bei 12 Torr und 20° über P₂O₅.

3,416 mg Subst. gaben 6,530 mg CO₂ und 2,260 mg H₂O (OAB)

3,510 mg Subst. verbr. 7,708 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C₁₂H₂₀O₇ (276,28) Ber. C 52,16 H 7,30 —OCH₃ 22,46%

Gef. „ 52,17 „ 7,40 „ 22,72%

Die Substanz ist gut löslich in Chloroform und Methanol, schwer in kaltem Äther, sehr schwer in Petroläther.

 β -Methyl-D-thevetosid (XXIX).

100 mg reines β -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXX) vom Smp. 160—162° wurden in 5 cm³ abs. Methanol gelöst, mit 0,2 cm³ frisch bereiteter 0,45-n. Ba-methylatlösung versetzt und 40 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei 0° stehengelassen. Die Lösung war noch leicht alkalisch, sie wurde mit CO₂ neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Es wurde in warmem Äther aufgenommen. Die filtrierte Lösung gab beim Eindampfen 70 mg Rohprodukt. Aus Äther durch Einengen 50 mg farblose Nadeln, Smp. 116—117°; $[\alpha]_D^{17} = -42,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,965$ in Methanol), bzw. $[\alpha]_D^{19} = -43,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,005$ in Wasser) (Trocknung 2 Std. bei 0,01 Torr und 40°). 9,773 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,406^\circ \pm 0,02^\circ$ bzw. 10,180 mg Subst. zu 1,0127 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,441^\circ \pm 0,02^\circ$.

Trocknung zur Analyse: 24 Std. bei 14 Torr und 20° über P₂O₅.

3,530 mg Subst. gaben 6,459 mg CO₂ und 2,625 mg H₂O (A.P.)

C₈H₁₆O₅ (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39% Gef. C 49,93 H 8,32%

Der Stoff ist im Gegensatz zum α -Derivat (XXVII) kaum hygroskopisch. Er ist leicht löslich in Wasser, Methanol. In warmem Äther ist er merklich löslich, wenig in kaltem und fast unlöslich in Petroläther.

Hydrolyseversuche.

Ausführung: 5 mg Substanz in 0,5 cm³ 0,05-n. H₂SO₄ wurden im Reagensglas 1 Std. auf 80° erwärmt. Hierauf wurde mit 1 Tropfen 2-n. NaOH neutralisiert, mit 1 cm³ Fehling'scher Lösung versetzt, 1 Min. zum Sieden erhitzt und anschliessend ruhig stengelassen. Das Resultat wurde nach ca. 1 Std. beurteilt. Es ergaben sich folgende Resultate.

Substanz	Reduktionswirkung
α -Methyl-D-galactopyranosid.	sehr schwach
β -Methyl-D-galactopyranosid	sehr schwach
β -Methyl-D-galacto-furanosid	fast vollständig
α -Methyl-D-thevetosid (XXVII)	äusserst schwach
β -Methyl-D-thevetosid (XXIX)	äusserst schwach

Bei XXVII und XXIX liegen demnach Pyranoside vor.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel, Leitung E. Thommen (OAB), bei Frau Dr. M. Sobotka und Herrn Dr. E. Wiesenberger Graz (S. W.), bei Herrn A. Peisker, Brugg (A. P.).

Zusammenfassung.

Umsetzung von Digitoxigenin (III) mit amorpher Acetobrom-D-thevetose in Gegenwart von Ag_2CO_3 lieferte neben anderen Stoffen in 28,4% Ausbeute Digitoxigenin- β -D-thevetosid-diacetat (XIII), das sich mit dem von *Frèrejacque & Hasenfratz* aus *Adenium Honghel* isolierten Honghelin-diacetat als identisch erwies. Verseifung mit KHCO_3 in wässrigem Methanol gab ein Monoacetat, während mit Barium-methylat in Methanol in schlechter Ausbeute freies Honghelin erhalten werden konnte.

Umsetzung von Digitoxigenin (III) mit amorpher Acetobrom-L-thevetose unter gleichen Bedingungen gab ein Stoffgemisch, aus dem sich β -Anhydro-digitoxigenon (XVIII), ein nicht sicher identifiziertes „Geninacetat“ und ausser Spuren anderer krist. Nebenprodukte ein krist. Stoff isolieren liess, dem nach Analyse und Eigenschaften die Formel eines β -Anhydro-digitoxigenin- β -L-thevetosids oder eines Monoacetats desselben (XVI) zukommt. Er liess sich durch sein krist. Diacetat (XVII) charakterisieren. Das intakte Digitoxigenin- β -L-thevetosid liess sich weder in freier Form noch als Acetat fassen. Die Isolierung der genannten Anhydroverbindung spricht aber dafür, dass es entstanden ist und vielleicht wegen geringer Kristallisationstendenz der Isolierung entgangen ist. Neriifolin, das ein Digitoxigenin- α -L-thevetosid darstellt und sowohl in freier wie in acetylierter Form gut krist., wurde nicht aufgefunden und dürfte daher kaum in merklichen Mengen gebildet worden sein.

Die Synthese von α -Methyl-D-thevetosid- $\langle 1,5 \rangle$ und β -Methyl-D-thevetosid- $\langle 1,5 \rangle$ sowie ihrer Diacetate wird beschrieben. Alle vier Stoffe liessen sich in Kristallen gewinnen. Sie wurden zur Berechnung von molekularen Drehungswerten der in dieser Arbeit teilsynthetisch bereiteten Glykoside benutzt. Ein Mischkristallisat aus gleichen Mengen α - und β -Methyl-D-thevetosid, das einen konstanten Smp. aufwies, liess sich durch Kristallisation nicht trennen, dagegen nach Acetylierung.

Curriculum vitae.

Als Sohn des Theodor Heinrich Karl Reyle, Redaktor, von Hüttikon (Zürich) und seiner Gattin Charlotte Maria, geb. Schulzke, wurde ich, *Karl Heinrich Reyle*, am 5. Juni 1924 in Bern geboren.

Nach dem Besuch der Primarschule in Neuallschwil (Baselland) (1931–1936) und des Mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Basel (1936–1944) schloss ich meine Schulzeit im Frühjahr 1944 mit dem Maturitätsexamen Typus C ab.

Im Sommersemester 1944 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann mit dem Chemiestudium an der Anstalt für anorganische Chemie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer. Im Verlauf dieses Studienabschnittes absolvierte ich im Juli 1946 bei Herrn Prof. Dr. M. Reinhard das Nebenfachexamen in Mineralogie. Ende August 1946 bestand ich das Vorexamen in anorganischer Chemie.

Im Sommersemester 1947 begann ich das Studium in organischer Chemie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein und bestand das Vorexamen in organischer Chemie im Dezember 1948.

Auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein begann ich im Frühjahr 1949 mit der vorliegenden Dissertation. Im Oktober 1950 absolvierte ich das Nebenfachexamen in Physik bei Herrn Prof. Dr. P. Huber und im Juni 1951 dasjenige bei Herrn Prof. Dr. W. Kuhn. Die Dissertation konnte im Herbst 1951 abgeschlossen werden.

Im Laufe meines Chemiestudiums besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der folgenden Herren Professoren und Dozenten:

H. Erlenmeyer, C. Grob, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, T. Reichstein, M. Reinhard, P. Ruggli †, E. Schlittler, R. Wizinger.

Ich danke allen diesen Herren für die gute Ausbildung, die ich bei ihnen geniessen durfte.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein*

danke ich von Herzen für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, seine wertvollen Ratschläge zur Förderung der vorliegenden Arbeit und sein mir stets erwiesenes Wohlwollen.

Für manchen Rat bin ich auch Herrn P. D. Dr. *K. Meyer* aufrichtig dankbar.

